

DIE ALKALISCHE PHOSPHATASE
DER NEUTROPHILEN GRANULOCYTEN
BEIM KARZINOM

Peter Kauffmann

1964.

THE UNIVERSITY OF LEIDEN
LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF LEIDEN
LEIDEN, THE NETHERLANDS

THE UNIVERSITY OF LEIDEN
LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF LEIDEN
LEIDEN, THE NETHERLANDS

THE UNIVERSITY OF LEIDEN
LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF LEIDEN
LEIDEN, THE NETHERLANDS

THE UNIVERSITY OF LEIDEN
LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF LEIDEN
LEIDEN, THE NETHERLANDS





Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER I. MEDIZINISCHEN ABTEILUNG
DES STÄDT. KRANKENHAUSES MÜNCHEN SCHWABING

Chefarzt: Prof. Dr. A. Störmer

DIE ALKALISCHE PHOSPHATASE
DER NEUTROPHILEN GRANULOCYTEN
BEIM KARZINOM

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter Kauffmann
aus Hermsdorf

München 1964

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. A. STÖRMER
Mitberichterstatter: Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL
Dekan: Professor Dr. R. BACHMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 4. 2. 1964

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung und Zielsetzung	
Allgemeines	5
Literatur	5
B. Methodik	
Färbetechnik	7
Färberesultate	8
C. Untersuchungsergebnisse und statistische Betrachtungen	10
D. Diskussion	14
E. Zusammenfassung	16
Schrifttum	17
Lebenslauf	23

A. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

Bereits vor über hundert Jahren begann man in der Medizin die Bedeutung der histochemischen Untersuchung zu erkennen, aber erst in jüngster Zeit wurden geeignete Methoden entwickelt und ausgearbeitet, die eine Anwendung im Routinebetrieb der Klinik erlauben.

Zu diesen histochemischen Untersuchungen gehört auch der Nachweis der alkalischen Phosphatase in den Leukocyten als differenzialdiagnostisches Hilfsmittel.

Die Phosphatase spielt im Stoffwechsel neben vielen anderen Fermenten eine äußerst wichtige Rolle, nicht nur bei der Knochenbildung, der Milchbildung, der alkoholischen Gärung und im Chemismus der Muskelkontraktion, sondern auch in den Zellen selbst. Als Träger der Funktionen sind hauptsächlich die Phosphormonoesterasen und die Phosphordiesterasen sowohl als Hydrolasen, wie auch als Transferasen zu nennen.

Eine weitere Erläuterung des Chemismus der Phosphatase im Stoffwechsel würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten. Über die Funktion zahlreicher im Leukocyten nachgewiesener Fermente besteht heute noch keine Klarheit. Daß sie nicht allein dem eigenen Stoffwechsel dienen, sondern auch außerhalb der Zelle gelegene Aufgaben haben, kann bei der großen Anzahl und hohen Aktivität - die Aktivität der alkalischen Phosphatase in den Granulocyten übertrifft z. B. die Serumaktivität um das Tausendfache - sicher vermutet werden.

Trotz der wichtigen Stellung der Phosphatase im Zellstoffwechsel, die bei dem ubiquitären Vorkommen der Enzyme im Tier- und Pflanzenreich vielfach studiert wurde, wissen wir über ihre spezielle Bedeutung im Stoffwechsel der Granulocyten so gut wie nichts. So befindet sich die Forschung vorläufig noch im Stadium des Sammelns empirischer Erfahrungen.

Als Erster berichtet WACHSTEIN (15) über das Vorkommen der alkalischen Phosphatase in den Zellen des Blutes und Knochenmarks, wobei er gleichzeitig auf einen Fermentschwund in den Granulocyten der myeloischen Leukämie hinweist. Diese Befunde wurden später von PLUM (13), KAPLOW (7), WILTSHAW (12), FRIDERICI (3) und einigen anderen Autoren (5, 9, 11, 14, 15) bestätigt.

Auf Grund der bisher vorliegenden Beobachtungen darf angenommen werden, daß die alkalische Phosphatase in den neutrophilen Granulocyten bei bestimmten Krankheitserscheinungen in Bezug auf die Aktivitätshöhe in stets gleicher Weise zu reagieren scheint.

So besteht Einmütigkeit in der Auffassung aller amerikanischen und deutschen Autoren (1, 3, 5, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 17), die sich mit der Granulocytenphosphatase bisher befaßt haben, in folgenden Ergebnissen der Indexwerte:

a) Chronische myeloische Leukämie	niederer Index
b) Aplastische Anämie	niederer Index
c) Osteomyeloklerose	hoher Index
d) Polycythämia vera	hoher Index
e) Entzündungsprozesse	hoher Index

Eine erste größere klinische Zusammenstellung von HEILMEYER und MERKER (13) ist vor einem Jahr in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (12. II. 1960) über 222 nahezu ausschließlich hämatologische Fälle erschienen. Darunter befinden sich auch 14 Fälle von Karzinomen, bei denen die Vermutung einer erhöhten Phosphataseaktivität ausgesprochen wird. Auch andere Veröffentlichungen der letzten Jahre, z.B. von KOCH und REMY (10, 12, 18), setzen sich nur allgemein mit dem Nachweis der Granulocytenphosphatase bei den verschiedensten krankhaften Zuständen auseinander, machen aber keine gesicherten Angaben über die Beziehungen zum Karzinom.

In der vorliegenden Arbeit soll nun das Verhalten der alkalischen Phosphatase in den neutrophilen Granulocyten bei 100 Fällen von klinisch gesicherten Karzinomfällen untersucht werden, wobei diese Untersuchungen die Frage beantworten sollen, ob die Erfassung dieser Fermente für die Routinediagnostik sinnvoll ist.

B. METHODIK

Die meisten Untersucher benutzen die von GOMORI (4) und unabhängig von ihm von TAKAMATZU (13) entwickelte Succedanmethode. Diese Technik beruht auf dem Prinzip, daß das frei werdende Phosphorsäureion in Gegenwart von Na- β -Glycerophosphat und Calciumsalzen in schwerlösliches Calciumphosphat übergeführt wird, das dann, in schwarzes Kobaltsulfid umgewandelt, durch diese Färbung den Ort der Fermentaktivität im Zellplasma anzeigt.

Zum histochemischen Nachweis wurde in der vorliegenden Arbeit die von FRIDERICI (8) und KOCH und REMY (10) modifizierte Methode von GOMORI verwendet. Allerdings wurde als Reagens zur Gegenfärbung nicht das von REMY angegebene Kobaltfuchsin, sondern eine MAY-GRÜNWALD-Lösung (1, 18) verwendet, die eine genauere Unterscheidung der Erythrocyten, Lymphocyten und Myelocyten gestattet.

Verwendet werden lufttrockene Blutausrichte von ausschließlich der Fingerbeere entnommenem Kapillarblut, die nicht älter als drei Tage sein dürfen. (Nötigenfalls können jedoch die Ausrichte mit Aceton fixiert werden).

- 1.) Fixation: kurz in 0,25%ige Celloidinlösung eintauchen, trocknen (abblasen)
- 2.) 10 Min. in reinem Alkohol 96%
- 3.) 3 Min. in reinem Alkohol 70%
- 4.) 1 Min. in Aqua dest. abspülen
- 5.) Inkubation: Bei 37° C 12-15 Std. in frischer (bis 6 Tage haltbar) vorgewärmter Bebrütungslösung von folgender Zusammensetzung inkubieren:

Bebrütungslösung:	Na-Veronal	0,5 g
	Na-Glycerophosphat	0,3 g
	2%ige Ca-Chloridlösung	20-25 ccm
	10%ige Magnesiumchloridlösung	gtt. x
	Aqua dest.	ad 50 ccm

(übereinstimmend bei allen bisher veröffentlichten Untersuchungen ist pH 9,4 der Bebrütungslösung).

- 6.) Abspülen in Aqua dest.
- 7.) 3 Min. in 2%iger Kobaltchloridlösung
- 8.) Gut abspülen in Aqua dest.
- 9.) 5 Min. in verdünnte Ammonsulfidlösung (die Ammonsulfidlösung pro analysi von MERCK braucht nicht verdünnt zu werden)
- 10.) Gut abspülen in Leitungswasser
- 11.) 2-3 Min. Gegenfärbung mit MAY-GRÜNWALD (gegebenenfalls auch mit Kobaltfuchsin unter Erwärmen der Objektträger)
- 12.) Abspülen in Leitungswasser - abtrocknen

Färberesultate:

Es färben sich nur die reifen neutrophilen Granulocyten. in schwachem Maße die stabkernigen, stärker die segmentkernigen. In ganz seltenen Fällen ist auch in den Metamyelocyten eine Aktivität nachzuweisen. Alle anderen Zellen des Blutes verhalten sich phosphatasenegativ, sind also nicht färbbar.

Je nach Grad der Intensität der alkalischen Phosphatase ist das Plasma der Granulocyten mehr oder weniger stark dunkelschwarzbraun tingiert. Diese Unterscheidung der Farbtintensität wird zu der halbquantitativen Bestimmung des Phosphataseindex verwendet.

Die Auswertung erfolgt nach der von MERKER und HEILMEYER (13) vorgeschlagenen Methode. Es werden 100 segmentkernige Zellen im Ausstrich aufeinanderfolgend ausgezählt und je nach Stärke ihrer Reaktion, also entsprechend der Farbtintensität, in ein System von 0-5 eingeordnet. Die Anzahl der in die einzelnen Klassen eingeordneten Zellen multipliziert man mit ihrem Klassenfaktor und addiert die Produkte. Die Summe ergibt den Färbeindex.

Beispiel:

	Anzahl der Zellen		Klasse		Produkt
	26	x	0	=	0
	4	x	1	=	4
	3	x	2	=	6
	3	x	3	=	9
	35	x	4	=	140
	<u>29</u>	x	5	=	<u>145</u>
Summe:	100				304 = Färbeindex

Klassifizierung der phosphataseaktiven neutrophilen Granulocyten:

- 0 = keine Aktivität
- 1 = geringe Aktivität im Zentrum
- 2 = erweiterte Aktivität um die Kerne
- 3 = meist granulierten, homogen verteilten Niederschlägen in der ganzen Zelle, wobei der Rand frei bleibt
- 4 = die Farbstoffpräzipitate verteilen sich über die ganze Zelle, wobei der Kern gut bis mäßig sichtbar bleibt
- 5 = schwarze Verfärbung der ganzen Zelle, bei der der Kern in den wenigsten Fällen gerade noch erkennbar ist.

Obwohl sich bei der oben beschriebenen Methode natürlicherweise durch die subjektive Beurteilung der einzelnen Zellen eine gewisse Ungenauigkeit nicht ausschließen läßt, kann doch durch wiederholtes Zählen, vor allem durch mehrere eingearbeitete Personen und deren Ergebnisvergleich ein nahezu genauer Wert für den Phosphataseindex ermittelt werden.

An dieser Stelle sei bemerkt, daß bei den vorgenommenen Bestimmungen sich eine Abweichung innerhalb der Arbeit weitgehend ausschalten läßt, da die Ergebnisse durch mehrmalige Doppelbestimmungen festgelegt wurden.

Da jedoch fast jeder Autor seine Färbe- und Auszählmethode angibt, läßt sich ein Vergleich der Ergebnisse des Schrifttums nur schwer anstellen. In der Hauptsache werden zwei Techniken der Färbung bevorzugt, die jeweils etwas abgewandelt wurden. So arbeiten HEILMEYER, HENNING und andere (1, 7, 13, 18) mit einem Azokupplungsverfahren, das auf dem Prinzip einer simultanen Verschmelzung des Substrates mit dem Farentwickler durch die Phosphatase beruht, während FRIDERICI, KOCH und REMY und andere (3, 7, 10) die von GOMORI entwickelte Succedanmethode bevorzugen, die auf der Umwandlung von Kobaltphosphat in Kobaltsulfide innerhalb des Substrates zurückzuführen ist.

Der Unterschied ist der Auszählmethode liegt in der Einteilung der Aktivitätsklassen. Ein Teil der Autoren errechnet den Phosphataseindex durch die Einteilung in vier Klassen andere durch die in fünf Klassen. Ein endgültiges Urteil über die bessere Verwertbarkeit der verschiedenen Techniken kann wegen der kurzen Zeit, in der diese Methoden in der Klinik Verwendung finden, noch nicht gefällt werden.

C. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE UND STATISTISCHE BETRACHTUNGEN

Den eigenen Untersuchungen lagen 336 Fälle zu Grunde, die sich wie folgt verteilen:

Gesunde Personen	10
Sicher kein Karzinom	206
Verdacht auf Neoplasma	20
Sicheres Karzinom	100

wobei die Karzinomfälle alle entweder histologisch, röntgenologisch oder durch Sektion gesichert wurden.

Zunächst wurden von 10 gesunden Personen je 5 Ausstriche gefärbt und ausgezählt. Dabei ergab sich ein normaler Mittelwert von $319,5 \pm 26,85$, wobei die Differenzierung von je 5 Präparaten derselben Person eine Streubreite von ± 20 ergaben. Dieser Wert von 319,5 steht in großem Gegensatz zu dem von HEILMEYER (12, 13) in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift, für Gesunde, angegebenen Wert, der bei 43,3 also zwischen 0 und 100 liegt. In Übereinstimmung mit dem in der eigenen Versuchsreihe gefundenen Wert sind dagegen die Angaben von KOCH und REMY (10), der bei gesunden Personen den Normalwert von 182 ± 50 gefunden hat, wobei dieser Wert aber noch höher liegen dürfte, wenn die Einteilung statt in 4 Intensitätsstufen in 5 Klassen vorgenommen worden wäre. Die Ursache dieser unterschiedlichen Normwerte der einzelnen Autoren liegt vermutlich in den oben angeführten Verschiedenheiten der Farbe- und Auszahltechnik.

Diesen Untersuchungen an 10 gesunden Personen steht die Bestimmung der Leukocytenphosphatase von 100 Karzinomfällen gegenüber. Es handelt sich um das folgende Krankengut:

Aufgliederung der einzelnen Karzinomgruppen

Magen - Ca	30 Fälle
Pancreas - Ca	12 Fälle
Mamma - Ca	11 Fälle
Bronchial - Ca	9 Fälle
Prostata - Ca	6 Fälle
Gallengang - Ca	5 Fälle
Ovarial - Ca	5 Fälle
Rektum - Ca	3 Fälle
Urogenital - Ca	3 Fälle
Blasen - Ca	2 Fälle
Sonstige Karzinome	14 Fälle

Kehlkopf - Ca
 Schilddrüsen - Ca
 Hypopharynx - Ca
 Sigma - Ca
 Coecum - Ca
 Adeno - Ca
 Lymphangiosis carcinomatosa
 Karzinome unbekannten Sitzes mit Metastasen

100 Fälle

Die Bestimmung der Leukocytenphosphatase dieser 100 Karzinomfälle ergab Indexwerte, die zwischen 300 und 500 liegen. Aus Abb. 1 ist ersichtlich, daß 70% der Fälle den Indexwert von 400 überschreiten, weitere 25% zwischen 350 und 400 liegen und nur 5% der Fälle einen Indexwert zwischen 300 und 350 zeigen, einen Wert also, der im Vergleich mit den ermittelten Werten gesunder Probanden im Normalbereich liegt.

Der errechnete mittlere Indexwert der Karzinomfälle beträgt $420 \pm 43,97$. Aus Tabelle 1 ist zu ersehen, daß der Mittelwert der Karzinomfälle einen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber den Normalfällen aufweist, denn $t_{\text{Diff}} > t_{\text{sol}} = 3,1$ nach der Studentverteilung.

Tabelle 1

	Anzahl der Präparate n	Mittelwert M	σ_x	σ_M	σ_{Diff}	t_{Diff}
ge- sund	50	319,5	26,85	3,79	5,79	17,61
Ca	100	420	43,97	4,39		

σ_x = Mittelwert aus der Wurzel der Summe der Quadrate der Abweichungen vom Mittelwert
 σ_M = Mittlerer Fehler des Mittelwertes
 σ_{Diff} = Differenz des mittleren Fehlers der beiden Mittelwerte
 t_{Diff} = Studentverteilung

In Abb. 1 wurden ferner den 100 Karzinomfällen 206 Kranke, die sicher kein Karzinom hatten, gegenübergestellt. Daneben sind weitere 20 Patienten aufgeführt, bei denen im klinischen Verlauf der Verdacht auf ein Karzinom weder entkräftet, noch bestätigt werden konnte.

Die 206 Fälle ohne Karzinom verteilen sich wie folgt:

1. Akute Entzündungen	38 Fälle
2. Chronische Entzündungen	20 Fälle
3. Akute und chronische Leberparenchymerkrankungen	21 Fälle
4. Krankheiten der Gallenblase und Gallengänge	
a) ohne Verschlußsyndrom	11 Fälle
b) mit Verschlußsyndrom	12 Fälle
5. Akute und chronische Intestinalerkrankungen	25 Fälle
6. Akute allergische Reaktionen	6 Fälle
7. Chronische Polyarthrit	10 Fälle
8. Herzinsuffizienz mit und ohne Klappenschaden, Hypertonie	34 Fälle
9. Hämatologische Erkrankungen	18 Fälle
10. Sonstige Fälle	<u>11 Fälle</u>
Summe:	206 Fälle

Da bei diesen 206 Fällen ohne Karzinom die einzelnen Krankheitsbilder mit ihrer spezifischen Symptomatik nicht isoliert auftraten, sondern mit Zweit- und Dritt-erkrankungen vergesellschaftet waren, läßt sich eine Übereinstimmung der Höhe der Phosphataseaktivität und der jeweilig dazugehörigen nosologischen Einheit nicht treffen. So geht z. B. eine Eisenmangelanämie mit Trombophlebitis und einer akuten Gastritis einher, so daß der niedere Index der Anämie mit dem erhöhten Index der akuten Entzündung konkurriert. Auch muß der Einfluß der entsprechenden Tagestherapie auf den Krankheitsverlauf und somit auf den Phosphataseindex berücksichtigt werden. (Vermutlich wirken Mg, Zn, Ca, Mn aktivierend, Cyanide und SH-Verbindungen hemmend auf die Phosphatase).

Es treffen also die verschiedenen aktivitätsfördernden und -hemmenden Syndrome im gleichen Fall zusammen, so daß das Ergebnis der Bestimmung des Phosphataseindex nicht als Charakteristik einer Krankheit, sondern nur des im Augenblick vorherrschenden Zustandes gewertet werden darf.

Aus den oben genannten Gründen verteilen sich die Indices der Patienten ohne Karzinom verständlicherweise auf die ganze Indexskala, wobei die erhöhten Werte auf die akut - und chronisch entzündlichen Krankheiten zurückzuführen sind. Bemerkenswerterweise finden sich in Abb. 1 alle Verdachtsfälle mit einer Ausnahme (Verdacht auf Magen-Ca) im Bereich zwischen 300 und 500. Bei diesen Verdachtsfällen konnte eine akute und chronische Entzündung ausgeschlossen, das Karzinom jedoch klinisch nicht verifiziert werden.

Um zu einer Beurteilung zu kommen, ob und wie weit eine Erhöhung des Serumkupferspiegels ein signifikanteres Zeichen für ein Karzinom darstellt, als der Phosphataseindex, wurde bei 61 Karzinomfällen der Serumkupferspiegel gleichzeitig erfaßt. Das Ergebnis dieser Gegenüberstellung ist in Abb. 2 dargestellt.

Wie aus dieser Abbildung ersichtlich ist, wird bei ca. 95 % aller Fälle der Serumkupferspiegel deutlich erhöht gefunden, während nur 5 % der Fälle im Normalbereich liegen, aber kein Fall unter diesen Werten. Ein paralleles Ansteigen der Serumkupferwerte und der alkalischen Phosphataseaktivität konnte jedoch nicht festgestellt werden.

Nachdem durch die Untersuchungen anderer Autoren bekannt ist, daß sich der Phosphataseindex bei Anämien erniedrigt, interessierte schließlich die Fragestellung, ob diese Gesetzmäßigkeit auch in Verbindung mit einem Karzinom Gültigkeit hat. Als geeignetes Untersuchungsobjekt wurden 23 Patienten mit einem Magenkarzinom herangezogen, da derartige Kranke am häufigsten eine Anämie aufweisen. Das Ergebnis dieser Zusammenstellung der Erythrocytenzahl in Verbindung mit dem dazugehörigen Wert des Phosphataseindex ist in Abb. 3 dargestellt.

Ein Einfluß der Anämie auf die Höhe des Phosphataseindex ist jedoch nicht zu erkennen, da auch hier ca. 95 % über dem Normalbereich liegen, während die Erythrocytenzahl deutlich erniedrigt ist.

D. DISKUSSION

- 1.) Als wesentliches Untersuchungsergebnis ist herauszustellen, daß bei allen gesicherten Karzinomfällen der alkalische Phosphataseindex mit statistischer Signifikanz des Unterschiedes der Mittelwerte und einer Sicherheit von 59% oberhalb des Normalbereiches gesunder Probanden liegt, während in keinem der Fälle Werte unter 300 beobachtet wurden. Damit ergibt sich für die klinische Praxis die Möglichkeit, bei Verdachtsfällen auf ein Karzinom mittels des Phosphataseindex gewisse Schlußfolgerungen zu ziehen, denn es darf auf Grund der vorliegenden Untersuchungen angenommen werden, daß bei Fällen mit einem niedrigen Index unter 300 mit größter Wahrscheinlichkeit kein Karzinom vorliegt.

Nachdem aus dem Schrifttum bekannt ist (HEILMEYER), daß Anämien mit einem niedrigen Phosphataseindex einhergehen, bestand die Möglichkeit, daß das vorstehende Ergebnis durch eine derartige Begleit-anämie eine Einschränkung erfährt. Die Erhebungen an 23 Magenkarzinomfällen haben jedoch gezeigt, daß eine solche Annahme nicht begründet ist.

Da nun die Anämie zu der Gruppe von Erkrankungen gehört, die einen sehr niedrigen Phosphataseindex bewirken, ist es umso auffälliger, daß trotz der akuten Anämie, bei 20 Karzinomfällen der Index über 400 lag. (Eine Ausnahme mit einem Index von 365 bei einem Hb. von 6,52 und einer Ery-Zahl von 2,09 wurde gefunden).

Diese Tatsache beweist deutlich den starken Einfluß, den das Neoplasma auf die Aktivität der alkalischen Phosphatase in den Granulocyten hervorruft.

- 2.) Bei einem hohen Indexwert über 350 erhebt sich hingegen zwangsläufig der Verdacht auf ein Karzinom, der umso begründeter erscheint, wenn die Indexwerte 400 oder gar 450 überschreiten. Da aber, wie bereits ausgeführt wurde, bestimmte andere Krankheitsbilder ebenfalls eine erhöhte Phosphataseaktivität bewirken, ist es notwendig, den Verdacht auf ein Neoplasma zu entkräften. Dies wird in der klinischen Praxis in der überwiegenden Zahl der Fälle dann möglich sein, wenn eine Polycythämie, eine Osteomyelosklerose oder eine akute Entzündung ausgeschlossen werden können. Schwierigkeiten entstehen lediglich in Beziehung zu chronischen Entzündungsprozessen, die meist ebenfalls mit einem erhöhten Index einhergehen. In diesen Fällen kann nur die Verlaufskontrolle weitere Aufschlüsse vermitteln, wenn sich mit der entzündungshemmenden Behandlung der Index zu normalisieren beginnt. Dieses Verhalten wurde, ohne operative Intervention, bei gleichzeitig bestehenden malignen Neubildungen nicht beobachtet.

So ergibt sich als Folgerung für die Praxis, daß bei einem Indexwert über 400, der einen Karzinomverdacht erweckt, eine solche Annahme auf jeden

Fall ausgeschlossen werden muß.

- 3.) Was die 20 oben angeführten Verdachtsfälle auf ein Karzinom anbetrifft, so darf wohl als Ergebnis dieser Arbeit gesagt werden, daß bei allen Fällen mit einem Indexwert über 400 (eine Ausnahme), bei Ausschluß eines entzündlichen Prozesses, mit größter Wahrscheinlichkeit ein Neoplasma angenommen werden darf, so daß allein auf Grund des Phosphataseindex der klinische Verdacht eine Stützung erfährt.
- 4.) Es war schließlich von Interesse, ob mit dem alkalischen Phosphataseindex in Verbindung mit der Erfassung des Serumkupferspiegels eine größere Treffsicherheit in der Karzinomdiagnostik erreicht wird. Wie schon früher von E. Kautzsch an einem Krankengut von 130 Fällen festgestellt wurde, ist bei nahezu allen Karzinomen der Serumkupferspiegel erhöht und erreicht sogar Werte bis über 300 μ g%. Dieses Ergebnis wird durch die im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgten Untersuchungen, wie aus Abb. 2 ersichtlich ist, bestätigt. Die graphische Darstellung zeigt allerdings kein proportionales Verhalten zwischen der Erhöhung der alkalischen Phosphataseaktivität in den Granulocyten und dem Ansteigen des Serumkupferspiegels, so daß ein Rückschluß von der Höhe des Kupferwertes auf den Phosphataseindex nicht möglich ist. Ein derartiges Verhalten ist auch nicht zu erwarten, da vermutlich sowohl der Serumkupferspiegel als auch die alkalische Phosphatase in den neutrophilen Granulocyten verschiedenen aktivierenden Faktoren unterworfen sind. Wenn auch der Anstoß zur Inangsetzung der Regelmechanismen im Rahmen entzündlicher oder neoplastischer Vorgänge von einer gemeinsamen Ursache ausgeht, so unterliegen die Reaktionen im Serum und in den lebenden Zellen doch eigenen Gesetzmäßigkeiten. Gerade in diesem Sinne kann der Serumkupferwert in ergänzender Verbindung mit dem Phosphataseindex als wertvolle Hilfe zur Erhärtung des Verdachtes auf eine bösartige Geschwulst betrachtet werden, wenn der Phosphataseindex über 350 liegt und ein entzündlicher Prozeß auszuschließen war.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Die Aktivität der alkalischen Phosphatase in den neutrophilen Granulocyten scheint den Regulationsvorgängen im Organismus weitgehend unterworfen zu sein. So ändert sich der Wert bei den verschiedensten krankhaften Prozessen im Sinne einer Erhöhung oder Erniedrigung, wobei vor allem entzündliche oder neoplastische Abläufe besonders ausgeprägte Aktivitätssteigerungen auslösen.

Die vorliegenden Untersuchungen erlauben den Schluss, daß ein Anstieg des alkalischen Phosphataseindex über 400 (der Normalwert beträgt 320) den Verdacht auf eine maligne Neubildung mit groöter Wahrscheinlichkeit rechtfertigt, wenn kein akuter oder chronischer Entzündungsprozeß und keine Osteomyelosklerose klinisch feststellbar sind.

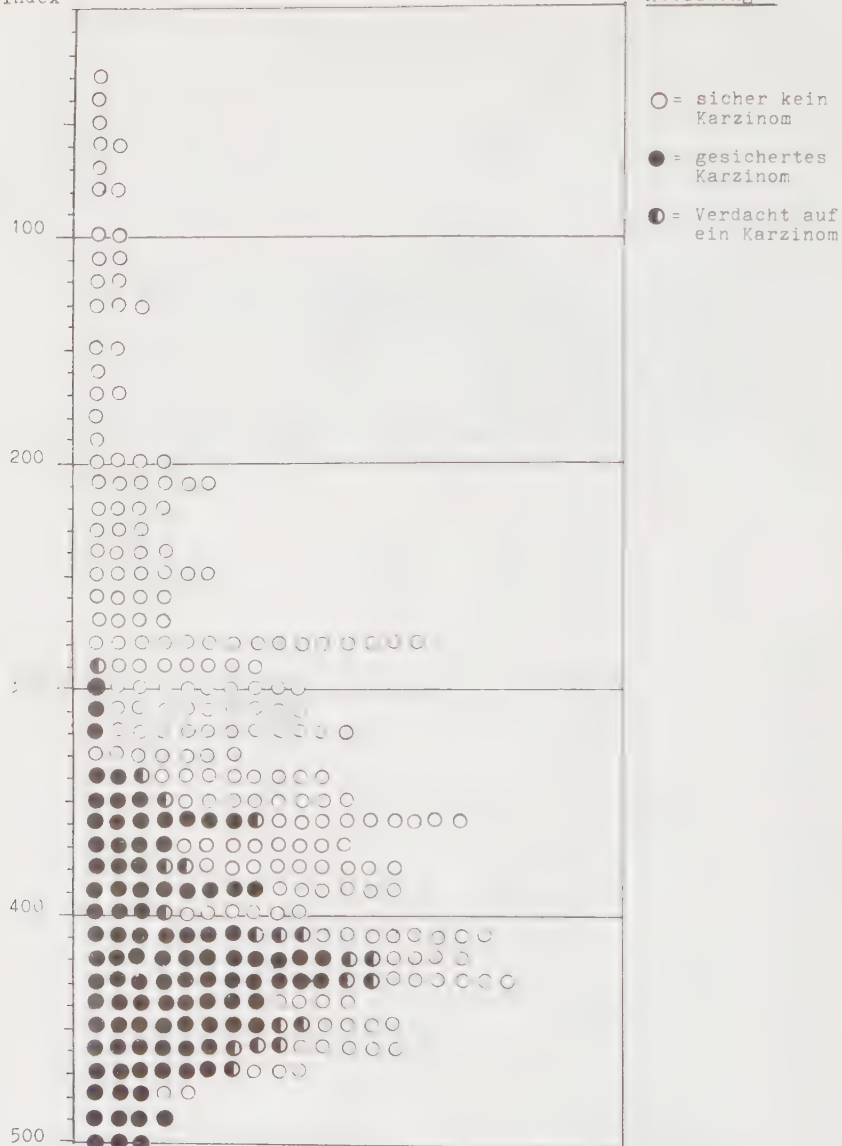
Somit vermag die Bestimmung des alkalischen Phosphataseindex der Granulocyten als differentialdiagnostisches Hilfsmittel im Routinebetrieb der Klinik wertvolle Dienste zu leisten.

SCHRIFTTUM

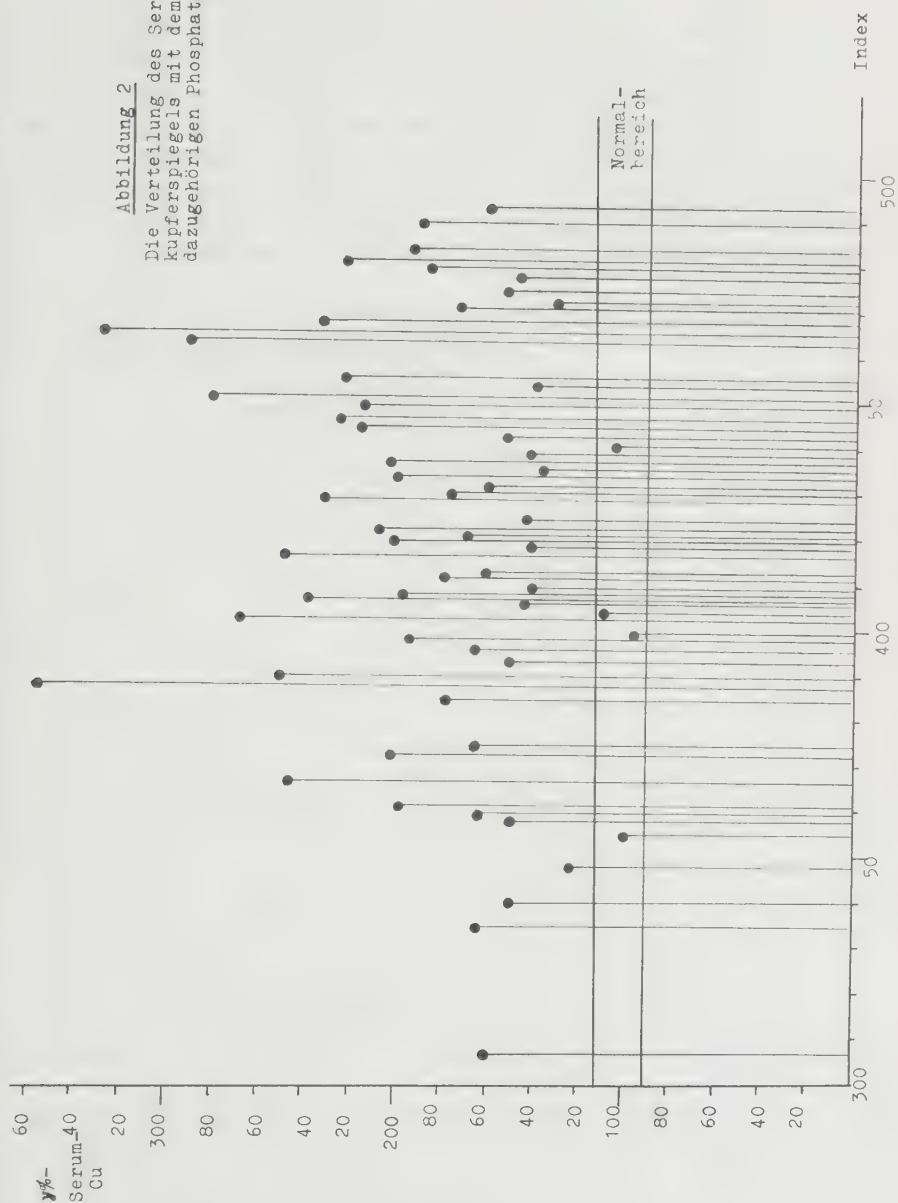
- 1) Bressel, D., Witte, S. und Henning, N.
Blut 7, 14-26 (1961);
- 2) Cram, D.M. und Rossiter, R.J.
Canad. I. Res. 27 (1949);
- 3) Friderici, L.
Klin. Wschr. 1020 (1955)
Klin. Wschr. (1960);
- 4) Gomori, G. Proc. Exp. Biol. (N.Y.) 42, 23 (1939);
- 5) Haight, W.F. und Rossiter, R.J.
Blood 5, 267 (1950);
- 6) Hayhoe, F.C.J. und Quaglino, D.
Brit. J. Haemat. 4, 375 (1959);
- 7) Kaplow, L.S.
Blood 10, 1023 (1955);
- 8) Kautzsch, E.
Ärztliche Forschung 8, 1 (1959)
Die Medizinische 40, (1959);
- 9) Kerppola, W.
Blood 6, 454 (1951);
- 10) Koch, E. und Remy, D.
Klin. Wschr. 38, 26 (1960);
- 11) Lambers, K.
Zschr. klin. Med. 155, 176 (1958);
- 12) Merker, H. und Heilmeyer, L.
Schweiz. med. Wschr. 89, 1051 (1959);
- 13) Merker, H. und Heilmeyer, L.
Dtsch. med. Wschr. 85, 253 (1960);
- 14) Mitus, W.J. und Mednicoff, J.B. und Damashek, W.
New Engl. J. Med. 260, 1131 (1959);
- 15) Vaccari, F. und Sabotta, S. und Mancini, E.
Blood 10, 39-245 (1951);

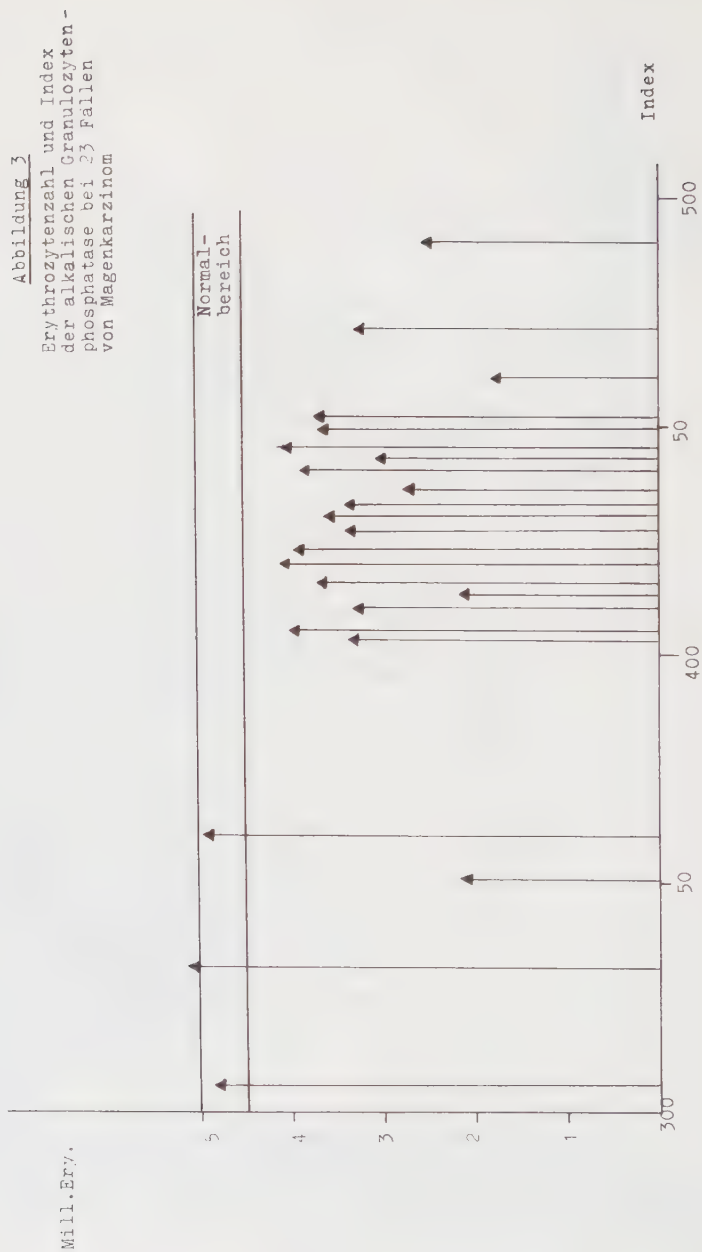
- 16) Wachstein, M.
J. Lab. Clin. Med. 31, 1 (1946);
- 17) Wagner, R. und Yourke, A.
Arch. Biochem. Biophysics 44, 415 (1953);
- 18) Wiltshaw, E. und Monoley, W.C.
Blood 10, 1120 (1955);
- 19) Woessner, S.
Med. Clin. (Barcelona) 34 (1960);

Allen meinen verehrten Lehrern fühle ich mich für die vielseitige Förderung meiner Studien zu aufrichtigem Dank verpflichtet; ganz besonders danke ich Herrn Oberarzt Dr. E. KAUTZSCH für sein großes Interesse an dieser Arbeit, die zahlreichen Anregungen und Ratschläge und für die Überlassung des Untersuchungsmaterials.



Verteilung der Indices der alkalischen Leukocytenphosphatase bei 326 Patienten mit inneren Krankheiten, darunter 100 gesicherte Karzinome.





L E B E N S L A U F

Als Sohn des Dipl. Landwirts Hans Friedrich Kauffmann und seiner Ehefrau Margarete Kauffmann geb. von Tubeuf wurde ich am 14. 7. 1936 in Hermsdorf a.K., Schlesien, geboren. Im Jahre 1942 trat ich in die dortige Volksschule ein. Im Jahre 1946 wechselte ich von der Volksschule an der Simmernstraße, München, in das Maximiliansgymnasium, München, über. Im Jahre 1957 absolvierte ich am Alten Realgymnasium, München, und begann das Studium der Medizin. Zu meiner medizinischen Ausbildung besuchte ich die Vorlesungen und Übungen der Universitäten München und Innsbruck. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich am 3. 3. 1959 und die ärztliche Vorprüfung am 20. 7. 1960 in München ab.

Ich war im Krankenhaus München Schwabing (Prof. Störmer) als Famulus tätig. Am 18. 1. 1964 beendete ich das med. Staatsexamen.



